

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 838 055**

②1 N° d'enregistrement national : **02 04254**

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 35/78, A 61 P 17/16

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 05.04.02.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 10.10.03 Bulletin 03/41.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *CEP Société anonyme* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : LECLERE SOPHIE et MOLINA JEAN  
FRANCOIS.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : GEFIB.

⑤4 NOUVELLE UTILISATION D'UN EXTRAIT DE CACAO ET LES COMPOSITIONS COSMETIQUES ET/OU  
DERMATOLOGIQUES A CET EFFET.

⑤7 La présente invention se rapporte au domaine de la  
chimie végétale et plus particulièrement à celui de la chimie  
extractive. Elle a plus particulièrement pour objet un procé-  
dé d'extraction de fèves de cacao par un solvant organi-  
que contenant de l'eau et l'utilisation de cet extrait riche en  
substance polyphénoliques en cosmétique et/ ou en derma-  
tologie.

Utilisation dans des compositions cosmétiques ou der-  
matologiques pour protéger la peau et renforcer le système  
de protection de la peau contre la pollution et la réponse in-  
flammatoire de la peau consécutive à une agression chimi-  
que.

FR 2 838 055 - A1



## NOUVELLE UTILISATION D'UN EXTRAIT DE CACAO ET LES COMPOSITIONS COSMETIQUES ET/OU DERMATOLOGIQUES A CET EFFET

La présente invention se rapporte à une nouvelle utilisation d'un extrait de cacao [Theobroma  
5 cacao (Sterculiacées)] pour la modulation de la réaction cutanée inflammatoire.

Elle a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'extraits de cacao pour moduler la  
formation d'agents pro-inflammatoires et notamment de cytokines à la suite d'agressions  
chimiques.

10

Elle a spécifiquement pour objet l'utilisation de nouvelles compositions topiques pour la  
prévention et le traitement des phénomènes inflammatoires consécutifs à une agression  
chimique, caractérisée en ce que le principe actif est un extrait d'au moins une espèce de  
cacaoyer, en mélange ou en association avec des excipients ou des véhicules inertes  
15 compatibles avec la peau.

L'invention se rapporte d'une manière plus spécifique à l'utilisation de nouvelles compositions  
cosmétologiques et/ou dermatologiques renfermant comme principe actif un extrait d'au  
moins une espèce de cacaoyer en vue de protéger la peau contre les phénomènes  
20 inflammatoires et allergiques liés au contact avec le nickel ou avec des alliages contenant du  
nickel.

Bien qu'apparemment non ou peu toxique chez l'humain, le nickel est toutefois un métal  
responsable de bon nombre d'allergies de contact. Certaines références (Encyclopédie  
25 Pratique des Vitamines et des Oligo-éléments, Dr. J.P. Curtay) vont jusqu'à affirmer que la  
sensibilisation au nickel touche près de 8 % des femmes et près de 2 % des hommes en  
France. Chez l'enfant, la fréquence est encore plus forte quoique variable en fonction de l'âge  
(Prof.Larrègue, Journées Dermatologiques de Paris, 2001).

30 Le nickel est une toute petite molécule qui pour créer des intolérances avec la peau doit se  
fixer sur des molécules plus grosses comme la kératine, avec lesquelles il va former un  
complexe allergisant appelé également haptène.

La peau (au niveau du cou, des bras, des poignets, des lobes d'oreilles, du ventre...) est régulièrement confrontée au contact du nickel contenu dans de nombreux produits avec lesquels elle entre souvent en contact, notamment les pièces de monnaie (Euro), les bijoux fantaisie, les bijoux en plaqué or, les bracelets-montre, les boucles d'oreilles, les lessives, les boutons de pantalon, les objets en acier inoxydable, les ciseaux et surtout les bijoux en or contenant un alliage de nickel, comme des bagues, des alliances ou des bracelets.

La sensibilisation au nickel se traduit au niveau de la peau par des manifestations d'allergie cutanée que l'on regroupe généralement sous le terme d'eczéma de contact (prurit, dermatite localisée, rougeurs diffuses, apparition de cloques).

Pour éviter de telles manifestations, la première mesure à prendre en cas de réaction d'hypersensibilité est de supprimer le produit ou le composant responsable de l'eczéma puis d'appliquer des crèmes calmantes. Une autre approche consiste à adopter des mesures préventives visant à minimiser les inconvénients du contact du nickel sur la peau.

De manière surprenante, la Demanderesse poursuivant des recherches approfondies dans le domaine de l'extraction végétale et dans la valorisation de plantes généralement utilisées pour leur histoire et leur symbolisme, a montré qu'un extrait d'au moins une espèce de cacaoyer (*Theobroma cacao*), permettait non seulement de protéger efficacement la peau contre l'effet cytotoxique du nickel et de contrôler la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL8 chez des kératinocytes, mais aussi à la suite d'une stimulation, par exemple par des l'IL1 $\beta$ , autre cytokine pro-inflammatoire, et de ce fait lutter contre l'allergie au nickel, sous forme de préparations topiques contenant au moins un extrait d'une espèce de cacaoyer, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule approprié pour l'application sur la peau, les muqueuses ou les phanères.

Le cacaoyer *Theobroma cacao* appartient à la famille des Sterculiacées. C'est un arbuste de 4 à 10 mètres de hauteur possédant de gros fruits de 15 à 25 cm de long poussant à même le tronc, les cabosses. Ces cabosses contiennent dans leur cavité un ensemble de graines, ou fèves, recouvertes d'une coque résistante, nervurées et enveloppées dans une pulpe mucilagineuse. Les fèves fraîches recueillies dans la cabosse sont mises à fermenter puis à sécher pour donner ce que l'on appelle les fèves de cacao qui serviront à la préparation du cacao proprement dit.

Le terme cacao dérive de la langue aztèque. Il servait à désigner une boisson destinée au roi et aux hauts dignitaires du royaume aztèque.

Il existe différentes variétés de cacao. La variété "criollos" est originaire du Venezuela et  
5 retrouvée par exemple au Mexique, en Amérique Centrale, en Colombie. La cabosse est peu  
épaisse et donne un cacao fin et délicat. La variété "Foresteros" est originaire d'Amazonie et  
se retrouve au Brésil, en Equateur, en Amérique Centrale et dans l'Ouest Africain. Les  
cabosses donnent un cacao présentant une forte amertume. La variété "Trinitarios" semble  
résulter du croisement de cacaoyers plantés au 17ème siècle par les Espagnols à Trinidad.  
10 Largement implantée en Amérique Centrale mais aussi à Ceylan et en Indonésie, cette variété  
donne des cacaos corsés, riches en matières grasses.

D'après la bibliographie, les fèves de cacao, toutes variétés confondues renferment  
principalement des lipides et des acides gras (acide stéarique, acide oléique et acide  
15 palmitique), de la théobromine, de la caféine, des glucides, des protéines, des sels minéraux et  
des oligo-éléments, notamment le magnésium. Les fèves de cacao se caractérisent également  
par leur teneur importante en polyphénols.

Les composés phénoliques du cacao regroupés empiriquement sous les termes de "rouge de  
20 cacao, "pourpre de cacao" ou encore "cacaonine" furent la première fois étudiés et identifiés  
en 1952 par Forsyth (Forsyth W.G.C., 1952, Cacao polyphenolic substances, Biochem. J., 51,  
511-520) puis en 1958 par Griffiths (Griffiths, L.A., (1958), Phenolic acids and flavonoïds of  
Theobroma cacao L. Separation and identification by paper chromatography. Biochem. J., 70,  
120-125).

25 Les travaux scientifiques ont mis en évidence la présence de procyanidines, notamment la  
3- $\alpha$ -L-arabinosyl-cyanidine, la 3- $\beta$ -D-galactosyl-cyanidine, des leucocyanidines L1 et L2, de  
l'(-) épicatechine, de l'acide p-coumaryl quinique et d'un grand nombre de dérivés  
phénoliques. (Flavonols, dérivés hydroxycinnamiques, anthocyanes) en sachant qu'il existe  
30 des différences de composition selon que la fève a subi une fermentation ou non.

Les substances polyphénoliques contenues dans le cacao contribuent à la saveur amère du  
cacao et surtout du chocolat. De ce fait, pour conserver intacte l'odeur et la saveur du  
chocolat, les procédés d'extraction ont pour objectif de maintenir une teneur en polyphénols

augmentée ou tout au moins conservée (voir en particulier la demande PCT/US97/15893 au nom de Mars Inc).

L'analyse de la littérature et en particulier celle des brevets a permis de mieux connaître les applications du cacao dans le domaine de la santé humaine. Ainsi un brevet japonais décrit l'utilisation de graines de cacao dans des boissons afin d'inhiber l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales vasculaires. Un autre brevet japonais fait état de l'utilisation de cacao pour réduire l'adhésion de la bactérie *Helicobacter pylori*.

De nombreuses études ont été menées par ailleurs sur les bénéfices apportés par le cacao et plus largement par le chocolat dans le domaine alimentaire. Ainsi les travaux de Waterhouse et coll. (1996) ont mis en évidence les vertus antioxydantes du chocolat sur l'oxydation des LDL (low density lipoproteins).

Le cacao est par ailleurs utilisé en cosmétologie pour les propriétés de son beurre que l'on retrouve dans de nombreuses formulations cosmétiques. Un brevet russe décrit la composition d'une crème pour le visage, anti-âge contenant notamment de l'huile d'amande douce et du beurre de cacao. Un second brevet russe décrit la composition d'une crème nutritive, contenant notamment du beurre de cacao.

On a décrit par ailleurs récemment l'utilisation de polyphénols de cacao dans des formulations cosmétiques et/ou dermatologiques en présence ou non d'acides aminés et d'une fraction insaponifiable, pour la prévention ou le traitement de signes de vieillissement cutané (BF2.810.242).

Il est également connu que des coques de fève de cacao ont fait l'objet d'une extraction hydroglycolique afin d'obtenir un produit permettant d'activer la lipolyse (transformation des triglycérides en acides gras) et de stimuler la libération de molécules dite anti-stress, les  $\beta$ -endorphines, chez des kératinocytes humains normaux.

La présente invention se rapporte à une nouvelle utilisation des extraits de cacao que l'on peut attribuer notamment à la forte teneur en polyphénols, dont les effets sur la santé et sur l'organisme ont déjà été largement démontrés.

Parmi les polyphénols on distingue plus particulièrement les OPC ou oligomères procyanidoliques (proanthocyanes) qui au même titre que ceux isolés des feuilles de thé vert ou des pépins de raisin (picnogénol) protègent l'organisme contre le stress et les agressions nocives des radicaux libres.

5

Il est apparu souhaitable de rechercher de nouvelles applications pour cette source de composés polyphénoliques et la Demanderesse a trouvé qu'ils pouvaient servir de base à un actif spécialement conçu pour renforcer les systèmes de protection de la peau contre la pollution et la réponse inflammatoire de la peau.

10

La Demanderesse a pu mettre en évidence une propriété inattendue d'un extrait de cacao et a montré que le cacao, extrait en milieu liquide selon des méthodes connues de l'homme de l'art, permettait d'obtenir une préparation susceptible de limiter les phénomènes d'hyper-sensibilisation cutanée et la propagation de la réponse inflammatoire de la peau en cas d'agression par des agents irritants de toute sorte, comme par exemple le nickel, les gaz d'échappement, la fumée de cigarette, les rayonnements ultra-violet etc.

15

Par milieu liquide, on entend au sens de l'invention l'extraction des cabosses ou autres parties du fruit de cacaoyer au moyen d'un solvant liquide. Le choix du solvant et les conditions d'extraction comme par exemple la température d'extraction, la durée d'extraction... dépendent de la matière première utilisée.

20

Comme solvant, on choisira préférentiellement selon l'invention, l'eau, le monopropylène glycol pur et/ou un mélange eau/monopropylène glycol selon un ratio compris entre 10/90 et 90/10 respectivement en eau et autres solvants.

25

La température d'extraction sera comprise entre 10 et 100° C, préférentiellement de 50 à 100° C selon l'invention et cette extraction pourra être précédée par une étape de macération à une température comprise entre 4 et 30° C, et à température ambiante préférentiellement selon l'invention.

30

Le temps d'extraction sera compris entre 30 minutes et 24 heures, préférentiellement 2 heures selon l'invention. D'autre part, la matière première pourra être "épuisée" c'est-à-dire ré-extraite plusieurs fois selon les différentes conditions de températures et de temps décrits ci-dessus jusqu'à récupération complète des molécules actives.

La proportion plante/solvant sera variable en fonction des différents paramètres indiqués ci-dessus. On pourra mettre en œuvre de 0,01 à 30 % de plante qsp 100 % avec le solvant, et préférentiellement de 1 à 20 % et en particulier de 5 à 15 % selon l'invention.

- 5 L'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation d'un extrait de cacao pour moduler la réponse inflammatoire cutanée en inhibant la libération d'une cytokine pro-inflammatoire, l'IL8.

- 10 Parmi les très nombreuses cytokines qui interviennent dans les réactions inflammatoires, l'IL8 occupe une place prépondérante. Son action se situe essentiellement au niveau des neutrophiles dont elle active les fonctions et pour lesquels elle est chimiotactique, ce qui facilite ainsi leur recrutement sur le site inflammatoire. Il en est de même pour d'autres espèces cellulaires telles les monocytes, les lymphocytes et les basophiles.

- 15 L'IL8 est produite notamment par les cellules épidermiques sous l'effet d'autres cytokines telles l'IL1 ( $\alpha$  et  $\beta$ ) et le TNF  $\alpha$ , qui sont elles même libérées suite à un stress. L'IL8 induit la production de leucotriènes LTB<sub>4</sub>, de NO-synthase et stimule la production de Paf (Platelet aggregating factor) et d'élastase.

- 20 Les exemples et les préparations suivants illustrent l'invention sans la limiter en aucune façon. Dans les exemples et les préparations, les proportions indiquées sont des pourcentage en poids/volume.

### **EXEMPLE 1**

- 25 **Préparation d'un extrait de cacaoyer**

On met en œuvre 1 partie de poudre de cacao dégraissée et 9 parties du mélange eau/propylène glycol 30/70

L'extraction est effectuée à 90° C pendant 2 heures

- 30 Le milieu obtenu est filtré selon les méthodes connues jusqu'à obtention d'un extrait translucide.

On ajoute ensuite un agent conservateur à l'extrait liquide obtenu. Cet agent conservateur peut être tout conservateur connu pour ce type d'application et d'extraction, comme par exemple un mélange de méthylparaben et de propylparaben. Ce conservateur est ajouté de préférence à

des teneurs comprises entre 0,05 % et 0,20 % pour le méthylparaben et entre 0,03 et 0,20 % pour le propylparaben.

L'extrait de cacaoyer ainsi produit présente les caractéristiques suivantes :

- 5        - couleur : brun foncé
- odeur : caractéristique du cacao
- solubilités : sol dans l'eau, propylène glycol mais insoluble dans les huiles végétales et minérales
- teneur en phénols : comprise entre 0,01 et 20g/l et en particulier supérieure à 5 et
- 10       inférieure à 15g/l

## **EXEMPLE 2**

Evaluation de l'effet cytoprotecteur de l'extrait de cacao selon l'invention, sur des kératinocytes humains exposés au nickel.

### 15      **Résumé des conditions expérimentales.**

Quantification de la viabilité et de la prolifération cellulaire de kératinocytes en culture exposé au nickel.

20      Ce test utilise le système XTT (sel de tétrazolum) qui fait intervenir l'activité déshydrogénasique des mitochondries. Le clivage du sel de XTT (jaune), par le système "succinate tétrazolum déshydrogénase" présent dans la chaîne respiratoire, des cellules métaboliquement actives (donc vivantes), donne naissance à un dérivé de formazan (orange) dont la coloration est mesurable par spectrophotométrie.

25      Après la mise en culture des kératinocytes humains jusqu'à l'obtention de cellules confluentes, l'extrait de cacao est ajouté à différentes concentrations dans le milieu de culture en présence ou non de nickel. En parallèle, un témoin non exposé (sans extrait de cacao) et un témoin exposé (nickel seul) sont réalisés. Le réactif est enfin ajouté après 24 heures d'incubation et on mesure l'absorbance à 450 nm après 4 heures.

30

### **Résultats :**

Les tableaux suivants expriment :

1 – Le potentiel cytotoxique de l'extrait de cacao (% viabilité cellulaire).



2 – Le pourcentage de protection apporté par l'extrait de cacao suite à l'agression des kératinocytes humains par du nickel.

Sans Nickel	DO à 450 nm	Moyenne	% Viabilité
TEMOIN	0.059 / 0.077 0.076 / 0.076 0.077 / 0.064	$0.071 \pm 0.008$	100 %
EXTRAIT DE CACAO 0.01 %	0.070 / 0.083 0.068 / 0.070 0.071 / 0.064	$0.071 \pm 0.006$	100 %
EXTRAIT DE CACAO 0.05 %	0.065 / 0.073 0.062 / 0.073 0.069 / 0.063	$0.068 \pm 0.005$	96 %
EXTRAIT DE CACAO 0.5%	0.055 / 0.074 0.068 / 0.063 0.061 / 0.055	$0.063 \pm 0.007$	89 %

- 5 Ces premiers résultats permettent de conclure à l'absence de cytotoxicité de l'extrait de cacao et confirment la bonne conduite de l'expérimentation suivante, en présence de nickel.

Avec exposition au Nickel	DO à 450 nm	Moyenne	% Viabilité
TEMOIN NON EXPOSE	0.059 / 0.077 0.076 / 0.076 0.077 / 0.064	$0.071 \pm 0.008$	100 %
NICKEL	0.045 / 0.043 0.037 / 0.037 0.038 / 0.031	$0.039 \pm 0.005$	55 %
EXTRAIT DE CACAO 0.01 %	0.052 / 0.047 0.049 / 0.039 0.055 / 0.047	$0.048 \pm 0.005$	68 %
EXTRAIT DE CACAO 0.05 %	0.045 / 0.051 0.046 / 0.043 0.049 / 0.043	$0.046 \pm 0.003$	65 %
EXTRAIT DE CACAO 0.5%	0.058 / 0.059 0.050 / 0.048 0.048 / 0.039	$0.050 \pm 0.007$	70 %

L'effet cytoprotecteur de l'extrait de cacao est calculé de la façon suivante :

$$\% \text{ Protection} = (\text{Viabilité}_{\text{Cacao}} - \text{Viabilité}_{\text{Nickel}} / \text{Viabilité}_{\text{Nickel}}) \times 100$$

ESSAIS	% DE PROTECTION
EXTRAIT DE CACAO 0.01 %	24 %
EXTRAIT DE CACAO 0.05 %	18 %
EXTRAIT DE CACAO 0.5 %	27 %

Ces résultats montrent que l'extrait de Theobroma cacao limite la toxicité cutanée du nickel et représente un principe actif de choix pour empêcher ou limiter les phénomènes d'hypersensibilisation liés à la présence de nickel.

### **EXEMPLE 3**

Evaluation de l'effet d'un extrait de Theobroma cacao sur la libération d'IL8 par des kératinocytes humains stimulés par l'IL-1 $\beta$

#### **Résumé des conditions expérimentales**

L'IL-1 $\beta$  est une cytokine pro-inflammatoire libérée notamment à la suite de l'agression de la peau par divers types de facteurs (pollution, agents chimiques, UV, etc...). Ce messager soluble constitue un signal pour les autres cellules de la peau et induit d'autres réactions en cascade et en particulier la libération d'une autre cytokine pro-inflammatoire IL8.

L'objectif de ce test est d'évaluer l'effet d'un extrait de Theobroma cacao selon l'invention, sur la libération de l'IL8 sur des kératinocytes humains normaux stimulés par IL-1 $\beta$ . La mesure est effectuée par dosage de l'IL8 selon une méthode ELISA.

Après la mise en culture des kératinocytes humains jusqu'à l'obtention de cellules confluentes, l'extrait de cacao est ajouté à différentes concentrations dans le milieu de culture, en présence ou non d'IL-1 $\beta$ . En parallèle, un témoin non stimulé (sans extrait de cacao) et un témoin stimulé (IL-1 $\beta$  seul) sont réalisés. Les surnageants de milieu de culture sont ensuite prélevés et l'IL-8 est dosée selon une méthode ELISA (Kit R1D Systems).

#### **Résultats**

Un test préliminaire permet de montrer que l'extrait de Theobroma cacao, seul, n'induit pas de libération d'IL8. Un témoin a été également effectué afin d'évaluer le niveau basal d'IL8

sécrétés par les kératinocytes non stimulés et sans ajout de produit. Le niveau basal observé est négligeable.

PRODUIT	IL-1 $\beta$	EXTRAIT DE CACAO	
		0.1 %	0,5 %
IL8	352	249	118
protéines	378	258	132
	341	305	100
Moyenne	357 $\pm$ 19	271 $\pm$ 30	117 $\pm$ 16
% de Protection	-	24 %	68 %

#### 5 EXEMPLE 4

Evaluation de l'effet d'un extrait de Theobroma cacao sur la libération d'IL8 par des kératinocytes agressés par du nickel

##### Résultat des conditions expérimentales

- 10 L'objectif de ce test est d'évaluer l'effet d'un extrait de Theobroma cacao selon l'invention, sur la libération de l'IL8 sur des kératinocytes humains normaux agressés par du nickel. La mesure est effectuée par dosage de l'IL8 selon une méthode ELISA.

- Après la mise en culture des kératinocytes humains jusqu'à l'obtention de cellules confluentes,
- 15 l'extrait de cacao est ajouté à différentes concentrations dans le milieu de culture en présence ou non de nickel. En parallèle, un témoin non stimulé (sans extrait de cacao) et un témoin stimulé (nickel seul) sont réalisés. Les surnageants de milieu de culture sont ensuite prélevés et l'IL-8 est dosée selon une méthode ELISA (Kit R1D Systems).

#### 20 Résultats

PRODUIT	NICKEL	EXTRAIT DE CACAO	
		0.1 %	0,5 %
IL8	14	4	2
protéines	12	5	3
	13	6	2
		5	2
Moyenné	13 $\pm$ 0,8	5 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,6
% de Protection	-	62 %	82 %

Ces résultats montrent que l'extrait de Theobroma cacao selon l'invention, limite la réactivité des cellules cutanée agressées par du nickel et confirme l'intérêt de l'extrait en cosmétique, notamment dans le cadre de produits apaisants, calmants et protecteurs de la peau contre les méfaits de la pollution, et du nickel ainsi qu'en dermatologie.

5

### **EXEMPLE 5**

#### **Exemples de compositions selon l'invention**

#### **Composition 1 : Crème de jour**

##### **10 Phase A :**

Eau déminéralisée	qsp 100 %
Extrait de Theobroma cacao selon l'invention	5,00 %
Cyclométhicone (and) diméthicone copolyol	6,00 %
Cyclométhicone	3,00 %
15 Glycérol	3,00 %
Carbomère	0,40 %
Conservateurs	qsp

##### **Phase B :**

20 Stéarate de glycéryle	4,50 %
Octyldodécanol	3,00 %
Beurre de Shorea	2,00 %
Erucate d'Oléyle	2,00 %
BHA	0,01 %
25 Cétyl phosphate de potassium	0,93 %
Stéarate de magnésium	0,70 %

#### **Composition 2 : Crème anti-pollution spécial bien-être**

##### **Phase A**

30 Eau déminéralisée	qsp 100 %
Extrait de Theobroma cacao selon l'invention	2,00 %
Cyclométhicone	3,00 %
Fucogel 1000 PP (Polysaccharide bactérien)	7,00 %
Lait de coton (extrait de coton et gomme xanthane et eau)	0,50 %

EDTA	0,10 %
Acide citrique	0,045 %

**Phase B**

5	Alcohol cetearylque et cetearyl-glucoside	4,00 %
	Huile de vaseline	5,00 %
	Huile d'amande douce raffinée	5,00 %
	Polyacrylamide et (Isoparaffines en C13-C14) et	
	Laureth-7 (Sepigel®)	2,00 %
10	BHA	0,01 %
	Conservateur	0,60 %

**Composition 3: Gel**

15	Eau déminéralisée	qsp 100 %
	Extrait de Theobroma cacao selon l'invention	5,00 %
	Paraoxybenzoate de méthyle sodé	0,20 %
	Cyclométhicone	5,00 %
	Simulgen NS	4,00 %
20	Conservateurs	qsp
	Acide citrique	0,075 %

**Composition 4: Lotion**

	Eau déminéralisée	qsp 100 %
25	Extrait de Theobroma cacao selon l'invention	4,00 %
	Glycérol	5,00 %
	Paraoxybenzoate de méthyle sodé	0,20 %
	Alcool phtalaté 96.3	30,00 %
	Phénoxyéthanol	0,50 %
30	Acide citrique	0,098 %

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un extrait de cacao [Theobroma cacao (Sterculiacées)] pour la modulation de la formation d'agents pro-inflammatoires à la suite d'agressions chimiques.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'agent pro-inflammatoires est une cytokine.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle l'agent pro-  
10 inflammatoire est l'interleukine IL8.
4. Utilisation selon les revendications 1 à 3, pour la modulation de la formation d'agents pro-inflammatoires dans laquelle l'agression chimique est due à la présence de nickel ou d'un sel de nickel ou d'un alliage de nickel.
- 15 5. Utilisation selon les revendications 1 à 3, pour la modulation de la formation d'agents pro-inflammatoires dans laquelle l'agression chimique est due à la présence de la pollution de l'air.
- 20 6. Utilisation selon les revendications 1 à 3, pour la modulation de la formation d'agents anti-inflammatoires dans laquelle l'agression chimique est due à la fumée de cigarette.
7. Utilisation selon les revendications 1 à 3, pour la modulation de la formation d'agents anti-inflammatoires dans laquelle l'agression chimique est due à l'effet des radicaux libres.
- 25 8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle l'extrait de cacao est un produit résultant de l'épuisement de la fève de cacao par un solvant aqueux ou un mélange de solvant(s) contenant de l'eau.
- 30 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle l'extrait de cacao est le produit résultant de l'épuisement des fèves par un mélange glycol/eau.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le mélange d'épuisement contient un glycol choisi dans le groupe constitué par le propylène glycol et le glycérol.

11. Utilisation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle l'extrait de cacao est constitué principalement de polyphénols et notamment de pro-anthocyanidines.
- 5 12. Utilisation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle l'extrait de cacao est utilisé sous forme de compositions cosmétiques ou dermatologiques.
13. Utilisation selon la revendication 12, dans laquelle l'extrait de cacao est présent en une quantité s'échelonnant de 0,01 à 30 % en poids de la composition totale.
- 10 14. Utilisation selon la revendication 12 ou la revendication 13, dans laquelle l'extrait de cacao est additionné d'un excipient ou d'un véhicule cosmétique ou pharmaceutique inerte non toxique.



2838055

N° d'enregistrement  
national

# RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 620833  
FR 0204254

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 01 45726 A (MARS INC ; SCHMITZ HAROLD H (US)) 28 juin 2001 (2001-06-28) * page 20, ligne 3 - page 26, ligne 16 * * exemples 1-6 *	1-3, 7-11	A61K7/48 A61K35/78 A61P17/16
X	US 2001/006666 A1 (HARBECK MARIE) 5 juillet 2001 (2001-07-05) * le document en entier *	1, 4, 12-14	
X	US 2001/001666 A1 (HARBECK MARIE) 24 mai 2001 (2001-05-24) * le document en entier *	1, 8-10, 12-14	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200035 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-402930 XP002223769 & JP 2000 119156 A (KOSE KK), 25 avril 2000 (2000-04-25) * abrégé *	1, 12-14	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199915 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1999-175596 XP002223770 & JP 11 029492 A (MORINAGA & CO LTD), 2 février 1999 (1999-02-02) * abrégé *	1, 8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)  A61K A61Q
X	WO 97 36497 A (HAMMERSTONE JOHN F JR ; POST LAURIE S (US); BUCK MARGARET M (US); M) 9 octobre 1997 (1997-10-09) * exemples 1-40 *	1-3, 7-11	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 décembre 2002		Filali, S	
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



2838055

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0204254 FA 620833**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-12-2002  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0145726 A	28-06-2001	AU 2289601 A WO 0145726 A2	03-07-2001 28-06-2001
US 2001006666 A1	05-07-2001	US 6193987 B1 US 2001014316 A1 US 2001014314 A1 US 2001014315 A1 US 2001001665 A1 US 2001005509 A1 US 2001001666 A1 US 2001014343 A1	27-02-2001 16-08-2001 16-08-2001 16-08-2001 24-05-2001 28-06-2001 24-05-2001 16-08-2001
US 2001001666 A1	24-05-2001	US 6193987 B1 US 2001006666 A1 US 2001014316 A1 US 2001014314 A1 US 2001014315 A1 US 2001001665 A1 US 2001005509 A1 US 2001014343 A1	27-02-2001 05-07-2001 16-08-2001 16-08-2001 16-08-2001 24-05-2001 28-06-2001 16-08-2001
JP 2000119156 A	25-04-2000	AUCUN	
JP 11029492 A	02-02-1999	AUCUN	
WO 9736497 A	09-10-1997	WO 9736597 A1 AU 742198 B2 AU 3367497 A AU 5711696 A BR 9710955 A CA 2250792 A1 CN 1221344 A EP 1015006 A2 JP 2000506901 T PL 329325 A1 WO 9736497 A2 KR 200005259 A US 6469053 B1 US 6423743 B1 US 2002086833 A1	09-10-1997 20-12-2001 22-10-1997 22-10-1997 13-03-2001 09-10-1997 30-06-1999 05-07-2000 06-06-2000 29-03-1999 09-10-1997 25-01-2000 22-10-2002 23-07-2002 04-07-2002

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82